



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 51 114 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 J 1/00
A 61 K 31/565

⑳ Aktenzeichen: 101 51 114.0
㉒ Anmeldetag: 15. 10. 2001
㉔ Offenlegungstag: 17. 4. 2003

DE 101 51 114 A 1

㉑ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉒ Erfinder:
Bräuer, Nico, Dipl.-Chem. Dr., 07745 Jena, DE;
Peters, Olaf, Dipl.-Chem. Dr., 07745 Jena, DE;
Hillisch, Alexander, Dr., 07743 Jena, DE;
Hegele-Hartung, Christa, Prof. Dr., 45470 Mülheim,
DE; Muhn, Peter, Dipl.-Bio-Chem. Dr., 13465 Berlin,
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **8 β -Substituierte-11 β -aryl-estra-2,3,5(10)-trienderivate**

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft 11 β -(para-substituierte)Phenyl-estra-1,3,5(10)-triene mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest jeweils mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einem Ethinyl oder Prop-1-ynylrest in der 8 β -Stellung.

Die neuen Verbindungen sind zur Kontrazeption beim Mann und der Frau einsetzbar, ohne daß sie andere Östrogen-sensitive Organe wie den Uterus oder die Leber beeinflussen. Sie sind auch zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars, wie Ovarialcarinomen und Granulosazelltumoren geeignet.

DE 101 51 114 A 1

Beschreibung

Feld der Erfindung

- 5 **[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus aufweisen und in vivo durch ihre präferentielle Wirkung am Ovar eine kontrazeptive Wirkung entfalten, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.
- 10 **[0002]** Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebeselektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

- [0003]** Kontrazeptive Methoden mit chemischen Verbindungen sind weit verbreitet bei Frauen, die nicht schwanger werden möchten. Folgende chemische Methoden der weiblichen Kontrazeption stehen uns derzeit zur Verfügung: Das endokrine Prinzip: Unterdrückung der Ovulation durch Hemmung der Gonadotropinfreisetzung und damit der Ovulation
Verhinderung der Aszension von Spermien durch den weiblichen Reproduktionstrakt zum Eileiter wo die Befruchtung stattfindet
20 Verhinderung der Implantation bzw. Nidation eines befruchteten Embryos in die Gebärmutter
Spermicide
Abortauslösende Mittel
Orale Kontrazeptiva, die aus unterschiedlichsten Kombinationen von einem Östrogen mit einem Gestagen bestehen, sind die am häufigsten angewandten Verhütungsmittel der Frau. Sie wirken nach dem endokrinen Prinzip. Obwohl derartige
25 Verhütungsmittel sehr effektiv sind, so können doch unerwünschte Nebeneffekte auftreten wie z. B. irreguläre Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Depressionen, Gewichtszunahme oder Kopfschmerzen. Gelegentlich werden auch schwerere Erkrankungen beobachtet wie Thromboembolien, Schlaganfall, Leberadenome, Gallenblasenerkrankungen oder Hochdruck, die darauf hindeuten, daß heutzutage keine effektiven Kontrazeptiva ohne Nebenwirkungen verfügbar sind. Es existiert damit die medizinische Notwendigkeit nach einer neuen kontrazeptiven Methode.
- 30 **[0004]** Eine ideale kontrazeptive Methode ist eine Methode, die direkt am ovariellen Follikel ansetzt ohne die endokrine Hypothalamus-Hypophysen-Ovar Achse zu beeinflussen. Dies ist zu erreichen mit einer chemischen Verbindung, die die Follikulogenese beeinträchtigt, beispielsweise durch Zerstörung einer parakrinen Interaktion zwischen der Eizelle und den Granulosazellen, und damit dafür sorgt, daß
das Follikelprogramm nicht adäquat ablaufen kann, so daß eine inkompetente Eizelle heranreift, die zwar ovuliert wird
35 aber nicht befruchtet werden kann oder
das Follikelprogramm nicht adäquat ablaufen kann, so daß eine inkompetente Eizelle heranreift, die zwar ovuliert und befruchtet wird, aber zu keiner Präimplantationsentwicklung führt oder
die Follikulogenese nur eingeschränkt möglich ist und es zu keiner Ovulation kommt.
- [0005]** Follikelwachstum ist die Entwicklung eines ovariellen Follikels vom Primordialstadium bis hin zum großen antralen sprungreifen Follikel. Nur ein optimal aufgebauter antraler Follikel hat das Potential eine reife Eizelle zu ovulieren. Patientinnen mit ovarieller Infertilität, z. B. PCOS (= Polyzystisches Ovar Syndrom) Patientinnen, haben eine gestörte Follikulogenese assoziiert mit Hormon- und Ovulationsstörungen sowie insuffizient gereifte Eizellen (Franks et al. (2000) Mol Cell Endocrinol 163: 49–52).
- 40 **[0006]** Es gibt immer mehr Hinweise dafür, daß die frühen Stadien der Follikulogenese, d. h. die Entwicklungsschritte vom Primordialfollikel bis hin zum frühen antralen Follikel, Gonadotropin-unabhängig sind, jedoch ist noch nicht abschließend geklärt welche der identifizierten autokrinen oder parakrinen Faktoren (Elvin et al. (1999), Mol Cell Endocrinol 13: 1035–1048; McNatty et al. (1999), J Reprod Fertil Suppl 54: 3–16) die wichtigsten bei der frühen Follikulogenese sind. Gonadotropine, wie z. B. FSH (Follikel stimulierendes Hormon) dagegen sind hauptsächlich in die späten Schritte der Follikulogenese, d. h. der Entwicklung vom frühen antralen zum großen, ovulatorischen Follikel, involviert.
50 Aber auch bei der späten Follikulogenese werden zusätzliche Modulatoren der Follikulogenese diskutiert (Elvin et al. (1999), Mol Cell Endocrinol 13: 1035–1048).
- [0007]** Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925–5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49–53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353–365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863–870). Wogegen eine Expression von ER α in nahezu allen untersuchten Organen nachweisbar war, fand sich die höchste Expression von ER β in weiblichen Tieren im Ovar, bei männlichen Tieren in der Prostata (Couse et al. (1997) Endocrinology 138: 4613–4621). Im Ovar zeigt sich eine deutliche ER β Expression in Follikeln nahezu aller Entwicklungsstadien: Während in den Follikeln ER α nur in den äußeren Follikelzellen (Thekazellen) exprimiert wird, ist in den Östradiol-produzierenden Granulosazellen eine starke Expression von ER β vorhanden. Aufgrund der verschiedenen Zellverteilung von ER α und ER β im ovariellen Follikel ist damit zu rechnen, daß die Interaktion eines Liganden mit ER α bzw. ER β zu unterschiedlichen zellulären Antworten führen wird. Daß ER α und ER β funktionell unterschiedlich sind wurde kürzlich bestätigt durch die erfolgreiche Erzeugung von ER α und ER β knockout Mäusen (Couse et al. (1999), Endocrine Reviews 20: 358–417). Demzufolge ist ER α maßgeblich beteiligt in der Funktion des Uterus, der Brustdrüse, der Steuerung der sexual-endokrinen Achse, wogegen ER β überwiegend in die Vorgänge der ovariellen Physiologie einbezogen ist, insbesondere der Follikulogenese und der Ovulation.
65 **[0008]** Ein weiteres Organsystem mit hoher ER β -Expression ist der Testis (Mosselman et al. 1996 Febs Lett 392 49–53) einschließlich der Spermatozoen (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498–504). Daß ER β im männlichen Tier funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β - (BERKO)-Knockout-Mäusen: Männliche

ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509–512) weisen deutliche Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testisfunktion bezüglich der Fertilität belegt.

[0009] ER α und ER β haben signifikant unterschiedliche Aminosäure-Sequenzen in ihrer Ligandenbindungs- und Transaktivierungs-Domäne. Dies legt nahe, daß (1) ER Subtypen mit unterschiedlicher Affinität ihre Liganden binden und (2) daß Liganden unterschiedliches agonistisches und/oder antagonistisches Potential über die beiden Rezeptorsubtypen entfalten können.

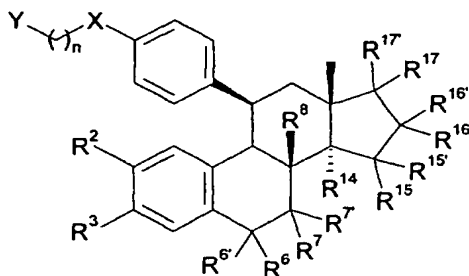
[0010] Patentanmeldungen WO 00/47603, WO 00/63228, PC¹/EP 00/10804, DE 100 19 167.3, US 60/207,370 sowie Publikationen (Sun et al. (1999), Endocrinology 140: 800–804; Stauffer et al. (2000), J Comb Chem 2: 318–329) zeigten kürzlich, daß steroidale und nichtsteroidale Liganden mit hoher Affinität an ER α und ER β gefunden wurden. Einige Verbindungen waren beachtlich stärkere Agonisten/Antagonisten am ER α , wogegen andere Verbindungen stärkere Agonisten/Antagonisten am ER β waren.

[0011] In der WO 00/31112 werden neue steroidale Verbindungen basierend auf dem Grundkörper des, in 8-Position unsubstituierten, Estradiols beschrieben, die in 11 β -Position einen Kohlenwasserstoffrest tragen, der eine einzelne lineare Kette mit einer Länge von 5 bis 9 Kohlenstoffatomen enthält. Diese Verbindungen haben ein ER α -agonistisches/ER β -antagonistisches Wirkprofil. Aufgrund dieses gemischten Estrogenrezeptor-Profiles sind diese Verbindungen als verbesserte Estrogene für die Behandlung von Estrogen-bedingten Störungen und zur Kontrazeption zusammen mit einem Gestagen geeignet.

[0012] In der US 60/271409 (nicht-vorveröffentlicht) werden zum ersten Mal in vivo Befunde gezeigt, aus denen deutlich wird, daß ER β selective Agonisten zu einer Verbesserung der Follikulogenese führen, wogegen ER β selektive Antagonisten die Fruchtbarkeit, d. h. die Ovulationsrate reduzieren.

[0013] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen und in vivo durch ihre präferentielle Wirkung am Ovar eine kontrazeptive Wirkung entfalten ohne andere Östrogen-sensitiven Organe wie z. B. den Uterus oder die Leber zu beeinflussen. Ferner sollen diese Verbindungen verwendet werden zur Kontrazeption beim Mann sowie zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.

[0014] Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I:



(I),

worin

R² Wasserstoff, Halogen (F, Cl, Br, I);

einen Rest R¹⁸ oder R¹⁸O, wobei R¹⁸ Wasserstoff, ein Alkyl- oder Alkanoylrest (gerad- oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und bis zu 2 Mehrfachbindungen), ein Benzoylrest, eine Trifluormethylgruppe ist, einen Rest R¹⁹SO₂O, worin R¹⁹ eine R²⁰R²¹N-Gruppe, worin R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ein Wasserstoff, einen C₁-C₅-Alkylrest, eine Gruppe C(O)R²², worin R²² einen Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen), einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest;

R³ einen Rest R¹⁸O, R¹⁹SO₂O, OC(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹, R²² in der unter R² angegebenen Bedeutung, R¹⁸ zusätzlich Aryl-, Hetaryl-, Alkyl-Rest;

R⁶, R⁷ Wasserstoff;

R⁶ Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Gruppe R²² in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R⁷ Wasserstoff, Halogen, eine Gruppe R¹⁸O, R¹⁹SO₂O, OC(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹, R²² in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R⁸ einen Alkyl-, Alkenylrest (beide gerad- oder verzweigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen), einen Ethinyl, Prop-1-ynylrest;

X eine direkte Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

n eine ganze Zahl von 1 bis 12, wobei die entsprechende Alkylengruppe durch bis zu 3 O, S oder N-Methyl unterbrochen sein kann,

Y ein Amin-NR²⁵R²⁶ mit R²⁵, R²⁶ gleich oder verschiedenartig, Wasserstoff, einem Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einem gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, ei-

- nem gegebenenfalls substituierten C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest oder zusammen mit dem Stickstoff einen Heterocyclus (gegebenenfalls mit einem weiteren Heteroatom (O, S, N), gegebenenfalls substituiert mit einem C₁-C₄-Alkylrest),
 ein Amid CO-NR²⁵R²⁶ mit R²⁵, R²⁶ gleich oder verschiedenartig, Wasserstoff, einem Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einem gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest oder zusammen mit dem Stickstoff einen Heterocyclus (gegebenenfalls mit einem weiteren Heteroatom (O, S, N), gegebenenfalls substituiert mit einem C₁-C₄-Alkylrest),
 eine Gruppierung S(O)_mR²⁷, mit m = 0, 1 oder 2 und R²⁷ als einem Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einem gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest;
 R¹⁴ Wasserstoff, eine zusätzliche Bindung mit R¹⁵;
 R¹⁵ Wasserstoff, eine zusätzliche Bindung mit R¹⁴, R¹⁶;
 R¹⁶ Wasserstoff, eine Bindung mit R¹⁵;
 R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Gruppe R¹⁸O, R¹⁹SO₂O, OC(O)R²² mit R¹⁸, R¹⁹, R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;
 R¹⁷, R^{17'} je ein Wasserstoffatom;
 ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom;
 ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe;
 ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂O-;
 eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²;
 eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; oder
 eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², jeweils mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² in der unter R² angegebenen Bedeutung
 R¹⁷, R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom darstellen, bedeuten.
- [0015]** Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 15, 16 und 17 können jeweils in der α- oder β-Position stehen.
- [0016]** In den Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie in den beanspruchten Teilstrukturen kann für ein Halogenatom immer ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom stehen; ein Fluoratom ist jeweils bevorzugt.
- [0017]** Insbesondere handelt es sich bei den Kohlenwasserstoffresten, die teilweise oder vollständig halogeniert sein können, um fluorierte Reste.
- [0018]** Der Kohlenwasserstoffrest R¹⁸ ist beispielsweise ein Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexylrest.
- [0019]** Die Alkoxygruppe OR¹⁸ kann 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-Propoxy-Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.
- [0020]** Vertreter für die C₁-C₅-Alkylreste R²⁰ und R²¹ sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl.
- [0021]** Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffreste R²² mit 1 bis max. 10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl und Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.
- [0022]** Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluoropentyl, 6,6,6,5,5,4,4,3,3-Nonafluorhexyl etc.
- [0023]** Als C₃-C₇-Cycloalkylgruppe ist eine Cyclopropyl-, butyl-, pentyl-, hexyl- oder heptylgruppe zu nennen.
- [0024]** Ein C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest weist 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil auf; typische Vertreter sind die direkt vorstehend genannten Cycloalkylgruppen. Der Alkylteil weist bis zu 8 Kohlenstoffatome auf.
- [0025]** Als Beispiele für einen C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest seien die Cyclopropylmethyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclopentylpropylgruppe etc. genannt.
- [0026]** Beim einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.
- [0027]** Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.
- [0028]** Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁-alkyl)- oder Di(C₁-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.
- [0029]** Bei einem Aralkylrest handelt es sich um einen Rest, der im Ring bis 14, bevorzugt 6 bis 10, C-Atome und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4, C-Atome enthält. So kommen als Aralkylreste beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylethyl, Naphthylmethyl, Furfurylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.
- [0030]** Die Alkylgruppen bzw. Kohlenwasserstoffreste können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C₁-C₄-Alkoxygruppen.

- [0031] Mit einem C₂-C₅-Alkenylrest ist in erster Linie ein Vinyl- oder Allylrest gemeint; ersterer ist besonders bevorzugt.
- [0032] Eine oder mehrere Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3, 16 und 17 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₁₄-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α- oder β-Aminosäure verestert sein. 5
- [0033] Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:
Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.
- [0034] Die Veresterung mit Essigsäure, Valeriansäure oder Pivalinsäure ist bevorzugt. 10
- [0035] Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.
- [0036] Aromatische Carbonsäuren: Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.
- [0037] Die Veresterung mit Benzoesäure ist bevorzugt. 15
- [0038] Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin, β-Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc.
- [0039] Die Veresterung mit β-Alanin ist bevorzugt.
- [0040] Erfindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt, 20
worin
R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁴, R¹⁵ und R^{15'} jeweils ein Wasserstoffatom, sowie
X ein Sauerstoff oder Schwefelatom
bedeuten.
- [0041] Von den letztgenannten sind wiederum solche Verbindungen bevorzugt, in denen X für ein Sauerstoffatom steht. 25
- [0042] Eine weitere Variante der Erfindung sind Estratrienderivate der allgemeinen Formel I
worin
R¹⁷ und R^{17'} eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸- und eine Gruppe -O-C(O)R²², mit R¹⁸ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; 30
bedeuten.
- [0043] Von diesen letztgenannten sind diejenigen bevorzugt
worin
R¹⁷ und R^{17'} eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkyl- oder C₂-C₄-Alkenylgruppe
ist
und insbesondere bevorzugt diejenigen 35
worin
R¹⁷ und R^{17'} eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe
ist.
- [0044] Gemäß einer weiteren Variante der Erfindung ist der Substituent -X(-)-_n-Y am 11β-Phenylrest aus der Gruppe der Substituenten 2-(Dimethylamino)ethoxy, 2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy, 2-(1-Piperidinyloxy)ethoxy, 2-(1-Pyrrolidinyloxy)ethoxy, 2-(1-Morpholinyloxy)ethoxy, N-Butyl-N-methyl-8-octanamidoxy, N-Isopropyl-N-methyl-8-octanamidoxy, 5-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonylpentyl oxy ausgewählt. 40
- [0045] Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Verbindungen
8β-Methyl-11β-[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8β-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol 45
8β-Methyl-11β-[4-(2-N-morpholinyloxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
8β-Methyl-11β-[4-(2-(1-pyrrolidinyloxy)phenyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
8β-Methyl-11β-[4-(2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
8β-Methyl-11β-[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8β-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat 50
8β-Methyl-11β-[4-(2-N-morpholinyloxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
8β-Methyl-11β-[4-(2-(1-pyrrolidinyloxy)phenyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
8β-Methyl-11β-[4-(2-(1-pyrrolidinyloxy)phenyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
8β-Methyl-11β-[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-acetat
11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8β-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-acetat 55
8β-Methyl-11β-[4-(2-N-morpholinyloxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-acetat
8β-Methyl-11β-[4-(2-(1-pyrrolidinyloxy)phenyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-acetat
8β-Methyl-11β-[4-(2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-acetat
11β-[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol 60
11β-[4-(2-N-morpholinyloxy)-phenyl]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
11β-[4-(2-(1-pyrrolidinyloxy)phenyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
11β-[2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
11β-[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat 65
11β-[4-(2-N-morpholinyloxy)-phenyl]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
11β-[4-(2-(1-pyrrolidinyloxy)-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat
11β-[2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy]-8β-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol-3-sulfamat

- 11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 5 11 β -[2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 10 11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat
 11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat
 11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat
 11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat
 11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 15 11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 11 β -[4-(7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat
 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 20 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-sulfinyl]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfinyl]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-sulfonyl]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfonyl]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.
 [0046] Für die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen als anorganische Säuren unter anderem Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, sowie als organische Säuren unter anderem Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure und Methansulfonsäure in Betracht.
 25 [0047] Die neuen Verbindungen sind zur Hemmung der Follikulogenese und der Ovulation, zur männlichen Kontrazeption und zur Behandlung von gutartigen und bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars geeignet.
 30 [0048] Anders als bei dem üblicherweise für die hormonelle Kontrazeption verwendeten Estrogen Ethinylestradiol oder auch bei den nach der WO 00/31112 für die Kontrazeption zu verwendenden Verbindungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I alleine, d. h. ohne die zusätzliche Gabe von Gestagenen zur Kontrazeption verwendet werden.
 35 [0049] Die erfindungsgemäßen Ester der 8 β -substituierten Estratriene können als Prodrugs Vorteile gegenüber den unveresterten Wirkstoffen hinsichtlich ihres Applikationsmodus, ihrer Wirkungsart, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer aufweisen.
 [0050] Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorteile weisen auch die erfindungsgemäßen Sulfamate der 8 β -substituierten Estratriene auf. Diesbezügliche Effekte wurden bereits bei anderen Steroid-Sulfamaten beschrieben (J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 55, 395–403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575–589 (1998)).
 40 [0051] In der vorliegenden Patentanmeldung werden Steroide, denen das 8 β -substituierte Estra-1,3,5(10)-trien-Gerüst zugrunde liegt und die in 11-Stellung mit einem β -ständigen p-substituierten Arylrest substituiert sind, zur Kontrazeption beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate und Rattenuterus und die in vivo vorzugsweise eine Hemmung der Follikulogenese und der Ovulation aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken diese Substanzen kontrazeptiv ohne andere Östrogen-sensitiven Organe wie z. B. den Uterus oder die Leber zu beeinflussen. Darüberhinaus können diese Verbindungen zur männlichen Kontrazeption und zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars eingesetzt werden.
 45 [0052] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.
 50 [0053] Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.
 [0054] Die im vorliegenden Patent beschriebenen neuartigen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit GnRH-Antagonisten, Progesteronrezeptorantagonisten, Mesoprogestinen oder Gestagenen oder gewebe selektiver Gestagene (Wirkung über Typ A/B-Form) eingesetzt werden.
 55 [0055] Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die ovarielle Kontrazeption, für die Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars, wie z. B. Ovarialcarcinome, Granulosazelltumore.
 60 [0056] Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostatistischer Erkrankungen Verwendung finden.
 [0057] Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I' schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 μ g/kg–100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise
 65 0,04 μ g/kg–1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.
 [0058] Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 μ g bis 8 g, vorzugsweise 3,2 μ g bis 80 mg, täglich.
 [0059] Eine Doseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 μ g bis 2000 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I'.

- [0060] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können. 5
- [0061] Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971. 10
- [0062] Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.
- [0063] Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. 15
- [0064] Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl. 20
- [0065] Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.
- [0066] Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden. 25
- [0067] Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z. B. vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z. B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.
- [0068] Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP 95/02656). 30
- [0069] Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

Methoden

35

Estrogenrezeptorbindungsstudien

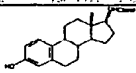
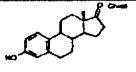
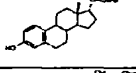
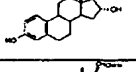
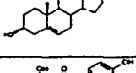
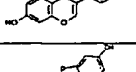
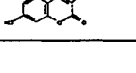
- [0070] Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von 3H-Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287–1289). 40
- [0071] Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024–2032) mit einigen Modifikationen wie bei Führmann et al. (1995) beschrieben (Führmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45–52). 45
- [0072] Die im vorliegenden Schutzrecht beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen ER β und ER α von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863–870) übereinstimmt (Tabelle 1). 50

55

60

65

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER- α RBA*	hER- β RBA*	ER β / ER α	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α -Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androsten- -diol		6	17	3	0.1	5	50
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Untersuchungsbeispiele zur kontrazeptiven Wirkung

Untersuchung der frühen Follikulogenese

[0073] Immature weibliche Ratten werden hypophysektomiert. Dieser Tag wird als Tag 0 definiert. Von Tag 1–Tag 4 erfolgt Behandlung, subcutan oder/und oral, mit der Wirksubstanz in Kombination mit 17 β -Östradiol. Autopsie der Tiere erfolgt am Tag 5. Das Ovar wird entnommen und makroskopisch, z. B. Organgewichte, und mikroskopisch, z. B. histologische Beurteilung der Follikel, sog. Follikelstaging, analysiert.

Untersuchung der späten Follikulogenese/Ovulation

[0074] Immature weibliche Ratten werden hypophysektomiert. Dieser Tag wird als Tag 0 definiert. Von Tag 1–Tag 4 erfolgt Behandlung, subcutan oder/und oral, mit der Wirksubstanz in Kombination mit 17 β -Östradiol. Am Tag 5 erfolgt eine subkutane Injektion mit PMSG (pregnant mare serum gonadotropin). Am Tag 7 wird hCG intraperitoneal zur Auslösung der Ovulation appliziert. Am Tag 8 wird das Ovar entnommen und makroskopisch (z. B. Ovargewichte) und/oder mikroskopisch (z. B. histologische Beurteilung der Follikel, sogenanntes Follikelstaging) analysiert. Die Tuben werden gespült und auf die Anwesenheit von Eizellen untersucht.

Untersuchung der Ovulation

[0075] Immature weibliche Ratten werden im Alter von 23 Tagen subkutan mit PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) behandelt (Tag 1). Am selben Tag, sowie 24 und 48 Stunden später erhalten die Tiere die Wirksubstanz subkutan oder oral appliziert. 54 Stunden nach der PMSG Injektion erhalten die Tiere zur Auslösung der Ovulation eine intraperitoneale Injektion von hCG. Autopsie erfolgt 16 Stunden nach der hCG-Gabe. Die Tuben werden gespült und auf die Anwesenheit von Eizellen hin untersucht.

[0076] Eine andere Möglichkeit, die dissoziierte Estrogenwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen in vivo nachzuweisen, besteht darin, nach Einmalapplikation der Substanzen bei Ratten Effekte auf die Expression von 5HT $_{2a}$ -Rezeptor- und Serotonintransporter-Protein- und mRNA-Level in ER β -reichen Gehirnarealen zu vermessen. Vergleichend zum Effekt auf Serotoninrezeptor- und Transporterexpression wird der Effekt auf die LH-Sekretion gemessen. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprosta- verglichen mit dem Rattenuterusestrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor- und transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Die Dichte von Serotoninrezeptor und -Transporter wird an Gehirnschnitten mittels radioaktiver Liganden, die entsprechende mRNA mittels in situ Hybridisierung bestimmt. Die Methode ist in der Literatur beschrieben: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383: 306; B.E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press.

- [0077] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich die weiteren Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten. 5
- [0078] Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.
- [0079] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 15, 16 und 17 als α,β -Stereoisomere vorliegen. Bei der Herstellung der Verbindungen gemäß den beschriebenen Verfahren fallen die Verbindungen meist als Gemische der entsprechenden α,β -Isomeren an. Die Gemische fassen sich beispielsweise durch chromatographische Verfahren trennen. 10
- [0080] Gemäß der allgemeinen Formel I mögliche Substituenten können bereits in der endgültigen Form oder in Form eines Vorläufers schon im Ausgangsprodukt, einem bereits dem gewünschter-Endprodukt entsprechend substituierten Estron, vorhanden sein.
- [0081] So ist die Einführung eines Substituenten bzw. reaktiven Vorläufers am Kohlenstoffatom 7 durch nukleophile Addition des Substituenten bzw. Vorläufers an ein 6-Vinylsulfon möglich (DE 42 18 743 A1). Hierbei werden in unterschiedlichen Anteilen, abhängig von den Reaktionspartnern und den gewählten Reaktionsbedingungen, 7 α - und 7 β -substituierte Verbindungen erhalten, die sich beispielsweise durch chromatographische Verfahren trennen lassen. 15
- [0082] 17-Substituenten werden, ebenfalls nach bekannten Verfahren, durch nukleophile Addition des gewünschten Substituenten oder eines reaktiven Vorläufers davon, eingeführt und gegebenenfalls weiter aufgebaut.
- [0083] Die erfindungsgemäßen 8 β -substituierten Estratrien-Carbonsäureester werden in Analogie zu ebenfalls bekannten Verfahren aus den entsprechenden Hydroxysteroiden hergestellt (siehe z. B. Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen; A. Kleemann, J. Engel, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978. Arzneimittel, Fortschritte 1972 bis 1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (Hrsg.), VCH 1987, S. 773-814). 20
- [0084] Die erfindungsgemäßen Estratrien-Sulfamate sind in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Hydroxy-Steroiden durch Veresterung mit Sulfamoylchloriden in Gegenwart einer Base zugänglich (Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717 (1996)). Nachfolgende Acylierung der Sulfamidgruppe führt zu den erfindungsgemäßen (N-Acyl)sulfamaten, für die bereits im Falle der Abwesenheit eines 8-Substituenten pharmakokinetische Vorteile nachgewiesen wurden (vgl. DE 195 40 233 A1). 25
- [0085] Die regioselektive Veresterung von polyhydroxylierten Steroiden mit N-substituierten und N-unsubstituierten Sulfamoylchloriden erfolgt nach partiellem Schutz derjenigen Hydroxylgruppen, die unverestert bleiben sollen. Als Schutzgruppen mit hierfür geeigneter selektiver Reaktivität haben sich Silylether erwiesen, da diese unter den Bedingungen der Sulfamatbildung stabil sind und die Sulfamatgruppe intakt bleibt, wenn die Silylether zur Regenerierung der restlichen im Molekül noch enthaltenen Hydroxylgruppe(n) wieder abgespalten werden (Steroids 61, 710-717 (1996)). 30
- [0086] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Sulfamate mit einer oder mehreren zusätzlichen Hydroxylgruppen im Molekül ist auch dadurch möglich, daß man von geeigneten Hydroxy-Steroidketonen ausgeht. Zunächst werden, je nach Zielstellung, eine oder mehrere vorhandene Hydroxylgruppen einer Sulfamoylierung unterworfen. Dann können die Sulfamatgruppen gegebenenfalls mit einem gewünschten Acylchlorid in Gegenwart einer Base in die betreffenden (N-Acyl)sulfamate überführt werden. Die nunmehr vorliegenden Oxosulfamate oder Oxo-(N-acyl)sulfamate werden durch Reduktion in die entsprechenden Hydroxysulfamate bzw. Hydroxy-(N-acyl)sulfamate umgewandelt (Steroids 61, 710-717 (1996)). Als geeignete Reduktionsmittel kommen Natriumborhydrid und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Frage. 35
- [0087] Funktionalisierungen am Kohlenstoffatom 2 sind beispielsweise durch elektrophile Substitution nach vorheriger Deprotonierung der Position 2 des entsprechenden 3-(2-Tetrahydropyryl)- oder 3-Methylethers mit einer Lithium-Base (z. B. Methyllithium, Butyllithium) möglich. So kann zum Beispiel ein Fluoratom durch Umsetzung des C-H-aktivierten Substrats mit einem Fluorierungsreagenz wie N-Fluormethansulfonimid (WO 94/24098) eingeführt werden. 45
- [0088] Die Einführung variabler Substituenten in die Ringe B und D des Estratriengerüsts kann prinzipiell nach der dem Fachmann bekannten chemischen Lehre erfolgen, mit der die entsprechenden, in 8-Stellung nicht substituierten Estratrienderivate hergestellt werden (siehe unter anderem: Steroide, L.F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried, J.A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F.J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1990). Das betrifft beispielsweise die Einführung von Substituenten, wie Hydroxyl- oder Alkyloxygruppen, Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen oder Halogen, insbesondere Fluor. 50
- [0089] Substituenten gemäß der allgemeinen Formel I können aber auch auf der Stufe der bereits in 8-Stellung substituierten Estratriene eingeführt werden. Dies kann insbesondere bei Mehrfachsubstitution der gewünschten Endverbindung sinnvoll bzw. erforderlich sein. 55
- [0090] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.
- [0091] Als Ausgangsmaterial für derartige Synthesen dienen 11-Keto-estratetraenderivate (US 3491089, Tetrahedron Letters, 1967, 37, 3603.), welche bei der Umsetzung mit Diethylaluminiumcyanid stereoselektiv in Position 8 β substituiert werden. Durch Überführung in ein A-9,11-Enoltriflat und anschließende Stille-Kupplung gelangt man zu 8 β -substituierten 11-Aryl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen. Die 8 β -Cyanogruppierung läßt sich dann in den 8 β -Aldehyd überführen. Eine Funktionalisierung (z. B. durch Willig-Reaktionen), nach erfolgter Hydrierung der C(9)-C(11)-Doppelbindung, führt zu den erfindungsgemäßen 8 β -Steroiden. 60
- [0092] Die bei dieser Sequenz zunächst erhaltenen 8 β -substituierten 11-Aryl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraene lassen sich, wie auch die 8 β -substituierten 11 β -Aryl-estra-1,3,5(10)-triene nach dem Fachmann bekannten Methoden weiter zu vielfältigen Substitutionsmustern am Steroid umsetzen. 65
- [0093] Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate der 8 β -substituierten Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -dirole ohne 17-Substituenten findet vor allem die folgende Synthesestrategie Verwendung. Hierbei wird die 8 β -Carbonylfunktion als Acetal geschützt. Nach anschließender Oxidation, kann das 17-Ketosteroid in ein Sulfonylhydrazon überführt

werden, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit Phenylsulfonylhydrazid. Durch eine Abbaureaktion erfolgt die Bildung des C(16)-C(17) Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), an das in regio/stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Acetalschutzgruppe an 8 β geben den Weg für Transformationen zu den erfindungsgemäßen Verbindungen frei. Die nach dieser Art erhältlichen 16 β -Alkohole können durch bekannte Methoden in das 16 α -Epimer überführt werden (Synthesis 1980, 1).

5 **[0094]** Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, daß sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). Dementsprechend ergibt die Umsetzung der Estra-1,3,5(10),16-tetraene mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16 α -Hydroxyestratriene.

10 In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16 β -Hydroxysteroidoide gebildet. Weitere Transformationen am 8 β -Substituenten führen dann zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

[0095] Charakteristische, aber nicht einschränkende Syntheseverfahren, die zur Schaffung repräsentativer Substitutionsmuster am Estrongerüst, auch in Kombination zu mehreren Substituenten, nützlich sind, finden sich etwa in: C(1) J. Chem. Soc. (C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(15) J. Chem. Soc. Perk. 1 1996, 1269.; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410.

15 **[0096]** In den Beispielen und den Schemata gelten die folgenden Abkürzungen:
THP = Tetrahydropyran-2-yl; Me = Methyl; iPr = isoPropyl; nBu = nButyl; Ac = Acetyl; Bn = Benzyl; Pd₂dba₃ = Tris(di-benzylidenacetone)-dipall.

Beispiel 1

3-Methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-11-trifluormethansulfonyloxy-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen (2)

25 **[0097]** Zu 9.2 g 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylpyridin in 44 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur 6 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid getropft [3]. Zu dieser Lösung werden nach Abklingen der Wärmetönung eine Lösung von 3.9 g des Ketons 1 [1] in 20 ml Pyridin getropft und es wird für weitere 2 Stunden gerührt. Pyridin wird mit Toluol als Co-Solvens abdestilliert, der Rückstand in Diethylether aufgeschlämmt und filtriert. Das Filtrat wird mit 2N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 5 : 1) gereinigt und man erhält 2.68 g Triflat

30 2 als farblosen Schaum.

11-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen (3)

35 **[0098]** Zu 2.68 g Triflat 2 in 26 ml N-Methylpyrrolidinon werden nacheinander 640 mg Lithiumchlorid und 262 mg Katalysator Pd₂dba₃ gegeben und das Gemisch für 10 min bei Raumtemperatur gerührt [4]. Anschließend wird eine Lösung von 2.86 g Aryltritylzinn (40) in 24 ml N-Methylpyrrolidinon zugetropft, das Reaktionsgemisch auf 60°C erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Es wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen und die organische Phase für 30 min mit ges. Kaliumfluorid-Lösung gerührt. Nach erfolgter Phasentrennung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 10 : 1) und man erhält 2.14 g eines farblosen zähen Öles 3.

11 β -(4-Hydroxyphenyl)-3-methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (4)

45 **[0099]** Eine Lösung von 2.12 g 3 in 38 ml Tetrahydrofuran/Methanol (1 : 1) wird mit 1.88 g Palladium (10% auf Kohle) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (10 bar) bis zum vollständigen Umsatz gerührt [6]. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 10 : 1) und man erhält 1.7 g eines farblosen Schaumes 4.

50 Allgemeine Vorschrift zur Einführung eines Ethanolamins an die 11 β -(4-Hydroxyphenyl)-gruppe unter Mitsunobu Bedingungen [7]

[0100] Zu einer Lösung von 1.2 Äquivalenten Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran (4 ml/mmol) wird bei 0°C Diisopropylazodicarboxylat (1.2 Äquiv.) zugetropft. Nach ca. 1 Stunde bei 0°C wird das entsprechende Ethanolamin (1.2 Äquiv.) und 10 Minuten danach eine Lösung von 1 Äquiv. des entsprechenden Steroids (4, 10) in Triethylamin (3 Äquiv.) und Tetrahydrofuran (1 ml/mmol) zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt bis zum vollständigen Umsatz. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Nach erneuter Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

60 3-Methoxy-8 β -methyl-11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (11)

[0101] 200 mg Steroid 4 ergeben in der Umsetzung mit N-(2-Hydroxyethyl)-piperidin analog Vorschrift 1.4 176 mg 11 als farblosen Schaum.

65 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Etherspaltung mittels Bortrichlorid/Tetrabutylammoniumiodid [11]

[0102] Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung aus dem entsprechenden Steroid und Tetrabutylammoniumiodid (1

Äquiv.) in Dichlormethan (5 ml/mmol) wird eine entsprechende Menge Bortrichlorid (1.5 Äquiv. je zu spaltenden Ether, ein zusätzliches Äquiv. für jede basische Gruppierung) getropft. Man lässt die Reaktionslösung auf 0°C erwärmen und rührt bis zum vollständigen Umsatz. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Eiswasser versetzt und für ca. 30 Minuten gerührt, anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

8β-Methyl-11β-[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (12)

[0103] 150 mg Steroid 11 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 79 mg 12 als farblosen Feststoff (Fp: 123–125°C).

Beispiel 2

11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-3-methoxy-8β-methyl-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (13)

[0104] 200 mg Steroid 4 ergeben in der Umsetzung mit 2-Dimethylaminoethanol analog Vorschrift 1.4 168 mg 13 als farblosen Schaum.

11β-[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8β-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-1,17β-diol (14)

[0105] 150 mg Steroid 13 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 82 mg 14 als farblosen Feststoff (Fp: 125–126°C).

Beispiel 3

3-Methoxy-8β-methyl-11β-[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (15)

[0106] 200 mg Steroid 4 ergeben in der Umsetzung mit 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin analog Vorschrift 1.4 173 mg 15 als farblosen Schaum.

8β-Methyl-11b-[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17b-diol (16)

[0107] 150 mg Steroid 15 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 76 mg 16 als farblosen Feststoff (Fp: 122–123°C).

Beispiel 4

8β-Cyano-3-methoxy-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-11-trifluormethansulfonyloxy-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen (6)

[0108] 6 g des Ketons 5 [2] werden analog Vorschrift 1.1 umgesetzt und man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigester 5 : 1) 4.1 g Triflat 6 als farblosen Schaum.

11-[4-(Benzyloxy)phenyl]-8β-cyano-3-methoxy-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen (7)

[0109] 4.08 g Triflat 6 werden analog Vorschrift 1.2 umgesetzt und man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigester 10 : 1) 3.56 g Steroid 7 als farbloses zähes Öl.

11-[4-(Benzyloxy)phenyl]-8β-formyl-3-methoxy-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen (8)

[0110] Zu einer Lösung von 3.54 g Nitril 7 in 60 ml Toluol werden bei –10°C 6.2 ml einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (2 M in Toluol) zugetropft [6]. Man rührt bis zum vollständigen Umsatz bei 0°C. Die Reaktionslösung wird nacheinander mit 120 ml Toluol, 12 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1.6 ml 2-Propanol versetzt und für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert über Celite und engt das Filtrat ein. Der so erhaltene farblose Schaum wird 60 ml Ethanol/Wasser (5 : 1) gelöst, 5.82 g p-Toluolsulfonsäure werden zugesetzt, die Reaktionslösung wird auf 60°C erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene gelbe zähe Öl wird ohne weitere Reinigung in 30 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 5.6 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 154 mg Pyridinium-4-toluolsulfonat versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung unter Rückfluss bis zum vollständigen Umsatz erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung des so erhaltenen gelben Öles erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 10 : 1). Man erhält 1.77 g 8 als farblosen Schaum.

DE 101 51 114 A 1

8 β -Formyl-11 β -(4-hydroxyphenyl)-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (9)

[0111] 1.77 g Steroid 8 werden analog Vorschrift 1.3 umgesetzt und man erhält einen farblosen Schaum 9 (1.46 g), der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wird.

11 β -(4-Hydroxyphenyl)-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (10)

[0112] 1.27 g Natriumhydrid (80%) in 22 ml abs. Dimethylsulfoxid wurden für 1 Stunde auf 70°C erwärmt. Die erhaltene grauschwarze Lösung wurde bei RT zu einer Lösung von 15.94 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 90 ml abs. Dimethylsulfoxid getropft. Die Lösung verfärbte sich gelbgrün und wurde für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt [6]. Eine Lösung von 1.46 g Aldehyd 9 in 15 ml Dimethylsulfoxid wurde bei Raumtemperatur zur Lösung des Ylids zugegetropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 Stunden bei 40°C gerührt, mit Wasser bei 0°C versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/Essigester 5 : 1) ergab 1.02 g 10 als farblosen Schaum.

3-Methoxy-11 β -[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (17)

[0113] 150 mg Steroid 10 ergeben in der Umsetzung mit N-(2-Hydroxyethyl)-piperidin analog Vorschrift 1.4 125 mg 17 als farblosen Schaum.

11 β -[4-(2-N-piperidinyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18)

[0114] 120 mg Steroid 17 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 62 mg 18 als farblosen Feststoff (Fp: 120–123°C).

Beispiel 5

11 β -[4-(N,N-Dimethylethoxy)-phenyl]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (19)

[0115] 150 mg Steroid 10 ergeben in der Umsetzung mit 2-Dimethylaminoethanol analog Vorschrift 1.4 125 mg 19 als farblosen Schaum.

11 β -[4-(N,N-Dimethylethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-1,17 β -diol (20)

[0116] 120 mg Steroid 19 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 64 mg 20 als farblosen Feststoff (Fp: 123–124°C).

Beispiel 6

3-Methoxy-11 β -[4-(2-N-morpholinoxy)-phenyl]-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (21)

[0117] 150 mg Steroid 10 ergeben in der Umsetzung mit 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin analog Vorschrift 1.4 128 mg 21 als farblosen Schaum.

11 β -[4-(2-N-morpholinoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (22)

[0118] 120 mg Steroid 21 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 60 mg 22 als farblosen Feststoff (Fp: 119–120°C).

Beispiel 7

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung einer in ω -Position bromierten Seitenkette an die 11 β -(4-Hydroxyphenyl)-gruppe unter basischen Bedingungen [8]

[0119] Zu einer Lösung des entsprechenden Steroids (4, 10) in Aceton (5 ml/mmol) werden 1.2 Äquiv. einer 2N Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Die Lösung wird zum Rückfluss erhitzt und 2.4 Äquiv. der entsprechenden ω -Bromseitenkette [9] portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss erhitzt und mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt. Anschließend wird mehrmals mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester).

11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-3-methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (23)

[0120] 200 mg Steroid 4 ergeben in der Umsetzung mit 8-Brom-N-isopropyl-N-methyl-octanamid analog Vorschrift

7.1 184 mg 23 als farblosen Schaum.

11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (24)

[0121] 160 mg Steroid 23 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 79 mg 24 als farblosen amorphen Feststoff. 5

Beispiel 8

11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-3-methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (25) 10

[0122] 200 mg Steroid 4 ergeben in der Umsetzung mit 8-Brom-N-butyl-N-methyl-octanamid analog Vorschrift 7.1 182 mg 25 als farblosen Schaum. 15

11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26)

[0123] 160 mg Steroid 25 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 81 mg 26 als farblosen amorphen Feststoff. 20

Beispiel 9

11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (27) 25

[0124] 150 mg Steroid 10 ergeben in der Umsetzung mit 8-Brom-N-isopropyl-N-methyl-octanamid analog Vorschrift 7.1 128 mg 27 als farblosen Schaum. 30

11 β -[4-[7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (28)

[0125] 120 mg Steroid 27 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 54 mg 28 als farblosen amorphen Feststoff. 35

Beispiel 10

11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (29) 40

[0126] 150 mg Steroid 10 ergeben in der Umsetzung mit 8-Brom-N-butyl-N-methyl-octanamid analog Vorschrift 7.1 129 mg 29 als farblosen Schaum. 45

11 β -[4-[7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30)

[0127] 120 mg Steroid 29 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 56 mg 30 als farblosen amorphen Feststoff. 50

Beispiel 11

11 β -[4-(5-Chlorpentyloxy)-phenyl]-3-methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (31) 55

[0128] 300 mg Steroid 4 ergeben in der Umsetzung mit 1-Brom-5-chlorpentan analog Vorschrift 7.1 249 mg 31 als farblosen Schaum. 60

Allgemeine Vorschrift zur Einführung des Thioacetats in einer Zweistufenprozedur [10]

[0129] Eine Lösung des entsprechenden Steroids (31, 35) in Methylethylketon (5 ml/mmol) wird mit 1.5 Äquiv. Natriumiodid versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut eingeeengt. 65

[0130] Das so erhaltene zähe gelbe Öl wird ohne weitere Reinigung in Ethanol gelöst (10 ml/mmol) und mit 2 Äquiv. Kaliumthioacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zum vollständigen Umsatz auf 50°C erwärmt, mit Essigester versetzt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach der Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 3 : 1) gereinigt. 65

11 β -[4-[5-(S-Acetylthio)-pentyloxy]-phenyl]-3-methoxy-8 β -methyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (32)

[0131] 240 mg Steroid 31 und werden analog Vorschrift 11.1 umgesetzt. Man erhält 187 mg 32 als farbloses zähes Öl.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung des Pentafluorpentylrestes [10]

[0132] Zu einer Lösung des entsprechenden Steroids (32, 36) in Tetrahydrofuranl Methanol (1 : 1,5 ml/mmol) werden 1.5 Äquiv. einer frisch präparierten Lösung von 5-Iod-1,1,1,2,2-pentafluorpentan [13] und anschließend 2 Äquiv. einer 10 N Natriumhydroxid-Lösung getropft. Man erhitzt bis zum vollständigen Umsatz auf 50°C, neutralisiert mit 2N Salzsäure und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexanl Essigester 5 : 1).

10 3-Methoxy-8 β -methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (33)

[0133] 180 mg Steroid 32 werden analog Vorschrift 11.2 umgesetzt und ergeben 161 mg 33 als farblosen Schaum.

15 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (34)

[0134] 150 mg Steroid 33 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 74 mg 34 als farblosen amorphen Feststoff.

20 Beispiel 12

11 β -[4-(5-Chlorpentyloxy)-phenyl]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien (35)

[0135] 200 mg Steroid 10 ergeben in der Umsetzung mit 1-Brom-5-chlorpentan analog Vorschrift 7.1 158 mg 35 als farblosen Schaum.

11 β -[4-[5-(S-Acetylthio)-pentyloxy]-phenyl]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (36)

30 [0136] 155 mg Steroid 35 und werden analog Vorschrift 11.1 umgesetzt. Man erhält 124 mg 36 als farbloses zähes Öl.

3-Methoxy-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (37)

35 [0137] 120 mg Steroid 36 werden analog Vorschrift 11.2 umgesetzt und ergeben 110 mg 37 als farblosen Schaum.

11 β -[4-[5-[(4, 4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (38)

[0138] 100 mg Steroid 37 werden analog Vorschrift 1.5 umgesetzt. Man erhält 46 mg 38 als farblosen amorphen Feststoff.

Beispiel 13

Allgemeine Vorschrift zur Oxidation eines Sulfids mit Natriummetaperiodat [12]

45 [0139] Zu einer Lösung des entsprechenden Steroids (34, 38) in Methanol (40 ml/mmol) werden 1.6 Äquiv. einer wässrigen 0.5 M Natriummetaperiodat-Lösung gegeben. Das Gemisch wird bis zum vollständigen Umsatz zum Rückfluss erhitzt, mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexanl Essigester 1 : 2).

50 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)-sulfinyl]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (39)

[0140] 25 mg Steroid 34 werden analog Vorschrift 13.1 umgesetzt. Man erhält 24 mg 39 als farblosen amorphen Feststoff.

55

Beispiel 14

11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-sulfinyl]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (41)

60 [0141] 15 mg Steroid 38 werden analog Vorschrift 13.1 umgesetzt. Man erhält 14 mg 41 als farblosen amorphen Feststoff.

Beispiel 15

65 Allgemeine Vorschrift zur Oxidation eines Sulfids mit 3-Chlorperbenzoesäure [12]

[0142] Zu einer Lösung des entsprechenden Steroids (34, 38) in Dichlormethan (10 ml/mmol) werden bei 0°C 1.2 Äquiv. 3-Chlorperbenzoesäure (80%) gegeben. Das Gemisch wird bis zum vollständigen Umsatz bei 0°C gerührt. Zur

Aufarbeitung wird mit Dichlormethan verdünnt, mit ges. Natriumthiosulfat-, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester 1 : 2).

8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-sulfonyl]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (40) 5

[0143] 25 mg Steroid 34 werden analog Vorschrift 15.1 umgesetzt. Man erhält 20 mg 40 als farblosen amorphen Feststoff.

Beispiel 16 10

11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfonyl]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (42)

[0144] 15 mg Steroid 38 werden analog Vorschrift 15.1 umgesetzt. Man erhält 11 mg 42 als farblosen amorphen Feststoff. 15

Synthese von (4-Benzoyloxyphenyl)tributylzinn (43) aus 4-Bromphenol in 2 Stufen [5]

[0145] Zu einer Lösung von 5.54 g 4-Bromphenol und 3.4 ml Benzylbromid in 160 ml Aceton gibt man 4.87 g Kaliumcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird für 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mehrmals mit 2N Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene farblose Feststoff (7.46 g) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. 20

[0146] Dazu wird der Feststoff in 145 ml Diethylether gelöst. Dazu tropft man bei -30°C 20 ml n-Butyllithium (1.6 M) und rührt für ca. 2 Stunden bei 0°C. Man kühlt die Lösung auf -10°C und tropft 8.7 ml Tributylzinnschlorid dazu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und versetzt das Reaktionsgemisch mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung/Wasser/Diethylether (1 : 1 : 1). Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Anschließend werden die leichtflüchtigen Bestandteile im Ölpumpenvakuum (Badtemperatur: 200°C) abdestilliert und Rückstand über eine mit Kieselgel (0.015-0.04 mm) gepackte Fritte filtriert (Laufmittel: Cyclohexan). Man erhält 6.28 g Aryltributylzinn 43 als farbloses zähes Öl. 25 30

Synthese der ω -Brom-N,N-dialkylamide (44, 45) [9]

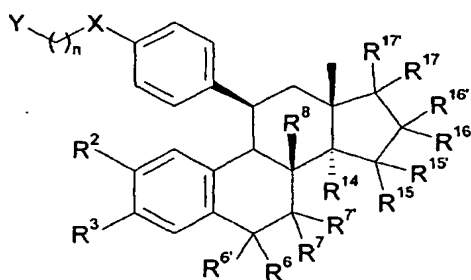
[0147] Die Synthese der ω -Brom-N,N-dialkylamide (44, 45) ist in Literatur [9] beschrieben und erfolgt in völliger Analogie. 35

Literatur zu den Synthesen der erfindungsgemäßen Verbindungen

- [1] Synthese Steroid (1): PCT/ EP 01/04289 40
- [2] Synthese Steroid (5): PCT/ EP 01/04290
- [3] Darstellung Enoltriflate (2, 6) aus 11-Ketonen (1, 5): z. B. Synthesis (1980), 283; Synthesis (1993), 735
- [4] Stille Kupplung der Enoltriflate (2, 6) mit Arylzinn (43): z. B. Tetrahedron Lett. (1991), 32, 4243; J. Org. Chem. (1993), 58, 5434
- [5] Darstellung Arylzinn (43) aus dem entsprechenden Arylbromid: J. Org. Chem. (1993), 58, 5434 45
- [6] Synthesesequenz (3 \rightarrow 4, 7 \rightarrow 10): PCT/ EP 01/04290
- [7] Einführung Ethanolamin-Seitenketten unter Mitsunobu-Bedingungen (11, 13, 15, 17, 19, 21): z. B. J. Med. Chem. (1998), 41, 1272; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2001), 11, 2521
- [8] Einführung der Amid-Seitenketten unter basischen Bedingungen (23, 25, 27, 29): z. B. US 5149696; J. Steroid Biochem. Molec. Biol. (1994), 50, 21 50
- [9] Synthese Seitenketten 44, 45: z. B. US 5149696
- [10] Einführung und Aufbau der Thio-Seitenkette in 33, 37 z. B. WO 93/13123; US 6281204 B1; J. Steroid Biochem. Molec. Biol. (1994), 48, 187
- [11] Entschützung 3-Methyl- und 17-THP-Ether: z. B. J. Org. Chem. (1999), 64, 9719
- [12] Oxidation Sulfid (34, 38) zu Sulfoxid (39, 41) bzw. Sulfon (40, 42): z. B. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. (1994), 50, 21; J. Steroid Biochem. Molec. Biol. (1994), 48, 187 55
- [13] Synthese 4,4,5,5,5-Pentafluoriodipentan: z. B. US 6281204 B1.

Patentansprüche 60

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I 65



(I),

15 worin

R^2 Wasserstoff, Halogen (F, Cl, Br, I);

einen Rest R^{15} oder $R^{18}O$, wobei R^{18} Wasserstoff, ein Alkyl- oder Alkanoylrest (gerad- oder verzweigt-kettig, gesättigt oder ungesättigt mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und bis zu 2 Mehrfachbindungen), ein Benzoylrest, eine Tri-fluormethylgruppe ist, einen Rest $R^{19}SO_2O$, worin R^{19} eine $R^{20}R^{21}N$ -Gruppe, worin R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander ein Wasserstoff, einen C_1 - C_5 -Alkylrest, eine Gruppe $C(O)R^{22}$, worin R^{22} einen Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt-kettig, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen), einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_4 - C_{15} -Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest;

R^3 einen Rest $R^{18}O$, $R^{19}SO_2O$, $OC(O)R^{22}$, mit R^{18} , R^{19} , R^{22} in der unter R^2 angegebenen Bedeutung, R^{18} zusätzlich Aryl-, Hetaryl-, Aralkyl-Rest;

R^6 , R^7 Wasserstoff;

R^6 Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Gruppe R^{22} in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;

30 R^7 Wasserstoff, Halogen, eine Gruppe $R^{18}O$, $R^{19}SO_2O$, $OC(O)R^{22}$, mit R^{18} , R^{19} , R^{22} in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;

R^8 einen Alkyl-, Alkenylrest (beide gerad- oder verzweigt-kettig, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert, mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen), einen Ethinyl, Prop-1-inyrest;

X eine direkte Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

35 n eine ganze Zahl von 1 bis 12, wobei die entsprechende Alkylengruppe durch bis zu 3 O, S oder N-Methyl unterbrochen sein kann, Y ein Amin- $NR^{25}R^{26}$ mit R^{25} , R^{26} gleich oder verschiedenartig, Wasserstoff, einem Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt-kettig, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

40 einem gegebenenfalls substituierten C_4 - C_{15} -Cycloalkylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest oder zusammen mit dem Stickstoff einen Heterocyclus (gegebenenfalls mit einem weiteren Heteroatom (O, S, N), gegebenenfalls substituiert mit einem C_1 - C_4 -Alkylrest),

ein Amid $CO-NR^{25}R^{26}$ mit R^{25} , R^{26} gleich oder verschiedenartig, Wasserstoff, einem Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt-kettig, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C_4 - C_{15} -Cycloalkylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest oder zusammen mit dem Stickstoff einen Heterocyclus (gegebenenfalls mit einem weiteren Heteroatom (O, S, N), gegebenenfalls substituiert mit einem C_1 - C_4 -Alkylrest),

45 eine Gruppierung $-S(O)_mR^{27}$, mit $m = 0, 1$ oder 2 und R^{27} als einem Kohlenwasserstoffrest (gegebenenfalls substituiert, gerad- oder verzweigt-kettig, gesättigt oder bis zu dreifach ungesättigt, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert) mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einem gegebenenfalls substituierten C_4 - C_{15} -Cycloalkylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest;

R^{14} Wasserstoff, eine zusätzliche Bindung mit R^{15} ;

55 R^{15} Wasserstoff, eine zusätzliche Bindung mit R^{14} , R^{16} ;

R^{16} Wasserstoff, eine Bindung mit R^{15} ;

R^{15} , R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Gruppe $R^{18}O$, $R^{19}SO_2O$, $OC(O)R^{22}$ mit R^{18} , R^{21} , R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;

R^{17} , $R^{17'}$ je ein Wasserstoffatom;

60 ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom;

ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe;

ein Wasserstoffatom und eine Gruppe $R^{19}SO_2O$;

eine Gruppe R^{18} und eine Gruppe $-C(O)R^{22}$ oder $-O-C(O)R^{22}$;

eine Gruppe $R^{18}-O$ - und eine Gruppe R^{18} -;

65 eine Gruppe $R^{18}-O$ - und eine Gruppe $-O-C(O)R^{22}$, jeweils mit R^{18} , R^{19} und R^{22} in der unter R^2 angegebenen Bedeutung

R^{17} , $R^{17'}$ gemeinsam eine Gruppe $=CR^{23}R^{24}$, worin R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom darstellen,

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze mit Säuren im Falle des Vorliegens eines basischen Stickstoffatoms in der Verbindung der allgemeinen Formel I.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1,

worin

R^6 , R^6 , R^7 , R^7 , R^{14} , R^{15} und R^{15} jeweils ein Wasserstoffatom, sowie

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin X für ein Sauerstoffatom steht.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^8 für eine Methylgruppe steht.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^8 für eine Vinylgruppe steht.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^8 für eine Ethinylgruppe steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 für eine Hydroxygruppe steht.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{17} , R^{17} für ein Wasserstoffatom und eine Hydroxygruppe stehen.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, worin R^3 für eine Hydroxygruppe steht.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 für eine Gruppe $R^{19}SO_2O$ steht.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{17} , R^{17} für ein Wasserstoffatom und eine Gruppe $R^{19}SO_2O$ stehen.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 für eine Gruppe $OC(O)R^{22}$ steht.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{17} , R^{17} für ein Wasserstoffatom und eine Gruppe $OC(O)R^{22}$ stehen.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, worin der Substituent $X(-)_n-Y$ aus der Gruppe der Substituenten 2-(Dimethylamino)ethoxy, 2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy, 2-(1-Piperidinyl)ethoxy, 2-(1-Pyrrolidinyl)ethoxy, 2-(1-Morpholinyl)ethoxy, N-Butyl-N-methyl-8-octanamido, N-Isopropyl-N-methyl-8-octanamido, 5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfonyl]pentyloxy ausgewählt ist.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel nach Anspruch 1, nämlich

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

8 β -Methyl-11 β -[4-(2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(2-N-piperidinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(N,N-Dimethyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(2-N-morpholinyl-ethoxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[2-(N-Methyl-N-phenyl-amino)ethoxy]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[4-(7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-sulfamat

11 β -[4-(7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(7-(N-Butyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

11 β -[4-(7-(N-Isopropyl-N-methylamido)-heptyloxy)-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3-acetat

8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

- 11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-thio]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-sulfinyl]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfinyl]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 8 β -Methyl-11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-sulfonyl]-pentyloxy]-phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 11 β -[4-[5-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)-sulfonyl]-pentyloxy]-phenyl]-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 16. Verwendung der 8 β ,11 β -disubstituierten Estra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Kontrazeption bei der Frau.
 17. Verwendung der 8 β ,11 β -disubstituierten Estra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Kontrazeption beim Mann.
 18. Verwendung der Estratrienderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.
 19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Behandlung von Ovarialcarcinomen.
 20. Verwendung nach Anspruch 18 zur Behandlung von Granulosazelltumoren.
 21. Verwendung des Strukturteils des 11 β -(para-substituierten)Phenyl-estra-1,3,5(10)-triens mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest jeweils mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einem Ethinyl oder Prop-1-ynylrest in der 8 β -Stellung als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die kontrazeptiv bei Mann und Frau sind ohne andere Östrogen-sensitive Organe wie den Uterus oder die Leber zu beeinflussen.
 22. Verwendung des Strukturteils des 11 β -(para-substituierten)Phenyl-estra-1,3,5(10)-triens mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest jeweils mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einem Ethinyl oder Prop-1-ynylrest in der 8 β -Stellung als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars, wie Ovarialcarcinome und Granulosazelltumore geeignet sind.
 23. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
 24. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 23, die neben mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mindestens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der GnRH-Antagonisten, Progesteronrezeptorantagonisten, Mesoprogestinen, Gestagenen oder gewebe-selektiven Gestagenen enthalten.